ARCHIVIO

PER LE

SCIENZE MEDICHE

PUBBLICATO DA

G. BIZZOZERO (Torino) — C. BOZZOLO (Torino) — P. FOÀ (Torino)
C. GIACOMINI (Torino) — C. GOLGI (Pavia) — L. GRIFFINI (Genova)
N. MANFREDI (Pisa) — E. MARCHIAFAVA (Roma) — A. MOSSO (Torino)
L. PAGLIANI (Roma) — E. PERRONCITO (Torino) — E. SERTOLI (Milano)
C. TARUFFI (Bologna) — G. TIZZONI (Bologna)

E DIRETTO DA

G. BIZZOZERO

Estratto

TORINO
ERMANNO LOESCHER

FIRENZE — ROMA
Via Tornabuoni, 20. Via del Corso, 307.

1890

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XIV. N. 3.

Laboratorio di Patologia generale della R. Università di Torino.

DELLA NEOPRODUZIONE DI ELEMENTI CELLULARI NEI TESSUTI DI ANIMALI NUTRITI DOPO UN LUNGO DIGIUNO

STUDIO SPERIMENTALE

DEL

Dott. **B. MORPURGO**

Nel corso dell'inanizione acuta si svolge l'atrofia degli organi; in alcuni di essi la diminuzione di peso è rappresentata da cifre cospicue. All'esame istologico si riscontra l'impicciolimento di un gran numero di elementi: così per esempio delle cellule epatiche, di quelle del pancreas, di alcuni epitelii renali, delle fibre striate dei muscoli volontari e di quelle del cuore. In altri organi (ghiandole linfatiche, milza) vi è diminuzione numerica degli elementi, la quale si rivela colla relativa ampiezza degli spazii interstiziali e col relativo predominio della trama congiuntiva, mentre è scemata la massa complessiva dell'organo. Fatti di mortificazione o di degenerazione di elementi non appartengono di necessità alla inanizione acuta. Essi possono svolgersi quando l'attività del ricambio materiale sia bassa così, da permettere una durata relativamente assai lunga della vita, e da rendere per così dire cronico quello stato che, avuto riguardo

alla sottrazione completa degli alimenti, corrisponde alla inanizione acuta di animali il cui ricambio materiale sia vivace.

Nelle rane tenute 9 mesi a digiuno, Gaglio dimostrò accanto all'atrofia semplice, degenerazione e scomparsa di alcune cellule epatiche, fatti analoghi a quelli della cirrosi nello stomaco (1), e atrofia con degenerazione nelle fibre muscolari (2).

Prescindendo da quegli elementi che di regola vanno sacrificati per lo scopo fisiologico di certe funzioni, non è dimostrato che durante l'inanizione acuta avvengano sempre la morte e la scomparsa di un certo numero degli elementi cellulari. Perciò, a priori, non sarebbe stato possibile il decidere, se la restituzione della massa degli organi di un animale rinutrito dopo un lungo digiuno avvenisse principalmente per la reintegrazione della massa di ogni singolo elemento, o per aumento del numero degli elementi stessi; se cioè la rinutrizione di un animale importasse dei fatti di rigenerazione nei suoi tessuti.

Nel corso di un mio studio (3) sul processo fisiologico di neoformazione cellulare durante l'inanizione acuta dell'organismo, avevo osservato che nel fegato e nei reni di conigli di 20 giorni di età rinutriti, il numero delle forme cariocinetiche era più grande che nel normale. Questo fatto non avrebbe potuto avere un valore generale senza che uno studio esteso a molti tessuti ed organi di animali adulti ne avesse determinata la frequenza, ed avesse stabilito fino a che punto la formazione di nuove cellule fosse indipendente dall'accrescimento fisiologico. Le ricerche dirette ad appurare questi fatti furono oggetto del presente studio che, sotto la guida e nel laboratorio del Prof. Bizzozero, ho compiuto nella prima metà del corrente anno.

Numerosi tentativi di rinutrire dei conigli adulti dopo averli sottoposti ad un digiuno lungo (10-12 giorni) fallirono. Gli animali in istato di inanizione avanzata, sebbene sembrassero

---

(1) *Archivio per le Scienze med.*, vol. VII, pag. 149.
(2) Id., VII, pag. 300.
(3) Id., XII, pag. 409.

ancora abbastanza in forze, al primo riprendere gli alimenti cadevano in collasso e perivano. Non mi dilungherò su questo fatto, noterò soltanto, che, anche quando l'inanizione era stata spinta meno oltre (7° giorno), i conigli dopo avere assaggiato il cibo se ne astenevano, diventavano torpidi, e, solo dopo qualche ora, riprendevano la loro vivacità, per ricadere quando riassaggiavano il cibo. Questa alternativa durava anche più di una giornata, e scompariva per lo più nel corso del secondo giorno della rinutrizione, giorno in cui di solito avvenivano delle scariche alvine molli e frequenti.

Per riuscire ad iniziare la rialimentazione nei conigli che avevano digiunato dieci giorni, dovetti ricorrere ad una serie di misure speciali.

Sul principio introdussi nella bocca del coniglio poche goccie soltanto di latte caldo misto ad alcool, tenni sempre bene riscaldato l'animale, ed una volta, per salvarlo dall'imminente collasso dovetti sospenderlo col capo all'ingiù, fargli il massaggio degli organi addominali, la compressione dell'aorta addominale ed iniettargli sotto cute parecchi grammi di soluzione fisiologica di sale, calda e mista a poco alcool, e dell'etere canforato.

Questo collasso, che segue all'ingestione di quantità anche minime di alimento liquido dopo un lungo digiuno, mi pare possa mettersi in rapporto con lo stabilirsi di un afflusso sanguigno funzionale negli organi addominali e con la consecutiva ipoemia del cuore e del cervello. Questa turba circolatoria ha effetti così grandi in animali digiunanti perchè è diminuita la massa sanguigna e perchè i vasi e gli spazii vascolari nelle ghiandole addominali atrofizzate acutamente sono divenuti enormemente capaci.

Le seguenti esperienze furono eseguite su due conigli perfettamente adulti (conigli *C* e *D* di oltre 18 mesi) e su due altri di oltre sei mesi (conigli *A* e *B*).

Di essi, *A* e *C* furono lasciati in astinenza completa sei giorni e rinutriti per quattro. Gli altri due rimasero a digiuno per 10 giorni e furono rinutriti per cinque.

Così per i primi come per i secondi non aspettai che il peso del corpo fosse ritornato eguale a quello iniziale, perchè mi interessava di colpire gli eventuali processi di riparazione in corso. Ho scelto le epoche della rinutrizione di quattro e cinque giorni basandomi sulla analogia che avrebbero potuto avere le rigenerazioni dei tessuti consecutive alla rialimentazione con quelle che succedono alla esportazione di pezzi di organi; ed appunto fra il 5° ed il 7° giorno trovò Canalis (1) il massimo dell'attività cariocinetica in seguito a ferite del fegato.

Pesando gli organi dei conigli *C* e *D* e confrontando questi valori con quelli degli organi di animali delle stesse età e circa dello stesso peso, mi assicurai che la restituzione intera del peso era ancora lontana, anzi, che si poteva ritenerla iniziata appena.

I metodi istologici adoperati furono quelli che meglio valgono a rendere evidenti le figure cariocinetiche; se non che per avere agio di eseguire in tutti i casi le colorazioni col liquido di Ehrlich secondo Bizzozero, con l'ematossilina, col carmino allume e con la saffranina, senza fissare i pezzi in due liquidi diversi, fissai ed indurii tutte le volte con l'alcool (diluito al terzo per 24 ore e forte in seguito). In casi speciali, dove mi interessava di escludere anche il dubbio più lontano, ho fatto preparati di controllo fissati col liquido di Flemming. Il risultato sempre conforme a quello ottenuto dallo studio dei preparati trattati solo con alcool mi raffermarono la fiducia nel metodo seguìto di solito.

Per molti organi (stomaco, intestino, ghiandole mucose e salivali, pancreas, muscoli) e per il tessuto adiposo trovai assai comodo di colorare piccoli pezzi in massa, con carmino alluminato, e con l'ematossilina di Bizzozero variamente diluita con soluzione di allume. Qualche volta feci uso della ematossilina detta *nouvelle* e preparata secondo Ranvier,

---

(1) *Journal international mensuel d'Anatomie et d'Histologie*, 1886, pag. 204.

ed ottenni risultati ottimi specialmente per le mucose dello stomaco e degli intestini, dove il colore penetra facilmente.

Le colorazioni in massa resero assai spiccia la preparazione, e mi permisero di fare sezioni di tre parti diverse di ogni organo. Due pezzetti venivano colorati in massa ed uno serviva per le colorazioni sui tagli sparaffinati, con i metodi di Bizzozero, di Martinotti e con uno analogo a quello proposto da Podwistosky (1) per i pezzi fissati col liquido di Flemming.

Per mettere in evidenza le mitosi e le cellule mucipare delle ghiandole di Galeati feci uso di una colorazione doppia con ematossilina o con carmino alluminato e con la saffranina. La prima colorazione veniva fatta in massa, quella con la saffranina sulle sezioni adese al vetrino e sparaffinate. Su preparati tinti con ematossilina e saffranina i nuclei in riposo appaiono roseo-violetti, rosso-vivi i nuclei in cariocinesi e aranciato il muco, su quelli tinti con carmino alluminato e saffranina appaiono violetti i nuclei in riposo, brune o quasi nere le mitosi, e aranciato il muco. Questo secondo metodo diede preparati assai eleganti e nei quali sono evidenti i rapporti fra le cellule mucipare e le mitosi.

Il numero delle sezioni perlustrate fu sempre assai cospicuo; quando la ricerca riusciva negativa esso raggiungeva ed oltrepassava il centinaio.

I risultati che ottenni per i varii organi furono fra di loro assai diversi: perciò mi pare necessario di esporli partitamente.

STOMACO.

Ghiandole mucogastriche — Nelle porzioni cardiaca e pilorica del ventricolo si trovano normalmente ed anche nel digiuno numerose cellule in mitosi. Negli animali rinutriti esse sono più numerose che durante il digiuno. In alcune

---

(1) *Beiträge zur path. Anat. und Physiologie*, I, 1886.

sezioni esse erano assai frequenti specialmente nel terzo medio della ghiandola, in altre meno; in tutti i preparati ne scoprii però un certo numero.

Cosicchè si può dire che la rigenerazione di queste cellule ghiandolari è nell'animale rinutrito più forte che in quello a digiuno, e probabilmente di poco diversa dal normale.

Fra le ghiandole, nel tessuto di sostegno della mucosa, e nella sottomucosa le cellule linfoidi erano piuttosto rare e non mi venne fatto di trovarne in via di scissione indiretta. Così pure non vidi le grosse cellule granulose (*mastzellen*) che avevo (1) trovate in discreto numero anche negli animali assoggettati a una lunga astinenza.

Ghiandole peptogastriche — Riguardo a queste ottenni resultati diversi a seconda che i conigli erano di oltre 6 o di oltre 18 mesi.

Nella parte mucipara delle ghiandole trovai, tanto negli uni quanto negli altri, rapporti che in tutto rispondono ai normali. Le mitosi erano abbondanti specialmente verso il fondo delle fossette, al limite dell'epitelio cilindrico verso lo sbocco dei tubuli. Nei $^3/_4$ esterni invece, nei conigli di oltre un anno e mezzo non mi riuscì di dimostrare la scissione indiretta, se si eccettuino alcune mitosi rinvenute fra quelle cellule che per il loro aspetto si rassomigliano alle cellule di rivestimento e che confinano immediatamente con epitelii cilindrici mucipari. Nei conigli che avevano di poco oltrepassati i sei mesi invece, trovai nel terzo superiore più frequenti, però anche in quello medio della parte specifica dei tubuli, bellissime cellule in cariocinesi.

Una volta, su un preparato tinto col metodo cromico secondo Bizzozero, vidi un doppio astro nel cul di sacco di un tubulo ghiandolare del coniglio *A*.

Queste figure cariocinetiche erano di due specie. Alcune grandi e, se la figura era di doppio astro, con i due astri fra di loro relativamente discosti, e spesso orientate obliqua-

---

(1) *Archivio per le Scienze mediche*, vol. XII, n. 22, pag. 401.

mente, altre più piccole, con gli astri del diastro vicini e collocate fra cellule di rivestimento. Non posso affermare che le prime appartenevano a cellule di rivestimento e le seconde a cellule principali; poichè, come fece notare Bizzozero (1), le cellule delle ghiandole peptogastriche prima della cariocinesi mutano così il loro protoplasma, che non si riesce a distinguere le cellule principali da quelle di rivestimento, anche servendosi del metodo iodocromico che le differenzia nettamente quando sono in istato di riposo.

La differenza di grandezza fra le due specie di mitosi, ed il fatto che le più piccole sono collocate fra le cellule di rivestimento bene riconoscibili parlano per una diversa provenienza delle due specie di mitosi. In un preparato del fondo dello stomaco, in un tubulo ghiandolare, circa alla metà della sua lunghezza, vidi una figura cariocinetica piccola ricoperta da una cellula di rivestimento con nucleo in riposo. Poichè l'una stava immediatamente sotto l'altra, e nelle ghiandole peptogastriche le cellule di rivestimento sono collocate all'esterno di quelle principali, credo di poter asserire dalla sua ubicazione che quella figura cariocinetica piccola appartenesse ad una cellula principale, quantunque i caratteri della cellula stessa non mi autorizzino senz'altro a questa conclusione. Le mitosi più grandi erano abbastanza numerose in prossimità della regione del cardias del coniglio *A* che aveva digiunato 6 giorni; mitosi piccole rinvenni più di frequente nei preparati del fondo dello stomaco del coniglio *B* che aveva digiunato 10 giorni.

Sempre frequenti erano le cellule di rivestimento con più nuclei in riposo. Ne vidi alcune, specialmente nella porzione interna dei tubuli, che contenevano fino a cinque nuclei. Questi erano piccoli e si coloravano (specialmente con il carmino alluminato) più intensamente degli altri.

Nell'epitelio cilindrico della superficie libera della mucosa gastrica non mi avvenne mai di incontrare un nucleo in via

---

(1) *Archivio per le Scienze Mediche*, vol. XI, n. 12, pag. 208.

di scissione indiretta. Così pure non ne rinvenni fra i tubuli nelle cellule dello stroma. Anche le *mastzellen* che avevo viste abbondanti in questo tessuto di conigli morti per fame (1) mancavano totalmente nei preparati degli animali rinutriti.

Riassumendo questi risultati, noi dobbiamo concludere, che la rinutrizione di conigli adulti non è in generale seguìta da fatti di rigenerazione cellulare nelle ghiandole peptogastriche, ma che in queste ghiandole, nelle quali anche in condizioni fisiologiche il processo di cariocinesi si protrae piuttosto a lungo nella vita estrauterina, esso è reso più attivo, così che in conigli, nei quali di norma esso sarebbe presso che spento, per effetto della rinutrizione dà segni di una discreta attività.

INTESTINO.

Duodeno. — Nell'animale morto di fame si trovano costantemente delle cellule epiteliali delle ghiandole di Galeati in via di scissione indiretta. Se ne vedono anche tre, raramente di più, in un solo sacco ghiandolare. Negli animali rinutriti esse sono sempre più numerose. Quasi tutte le ghiandole ne contengono da tre a cinque, alcune anche di più. Quanto alla loro situazione nel tubulo, ed alla orientazione dei loro assi, le figure cariocinetiche si comportano nell'animale rinutrito in modo affatto simile a quello che descrissero Bizzozero e Vassale (2) per quest'organo in condizioni fisiologiche.

Nell'epitelio di rivestimento dei villi trovai qualche raro elemento in cariocinesi, però esclusivamente vicino alla base del villo. Uno di essi, che aveva il nucleo ancora allo stadio di gomitolo, mostrava evidentemente l'orlo striato.

Assai più frequenti che nel coniglio morto d'inanizione sono le mitosi nel parenchima dei villi e della mucosa; in qualche sezione invero non mi venne fatto di dimostrarne

---

(1) *Arch. per le Scienze Med.*, vol. XII, pag. 400.
(2) *Arch. per le Scienze Med.*, vol. XI, pag. 212-213.

ed in generale non le ho trovate in quella proporzione che secondo Hofmeister (1) corrisponde alla norma, cioè di una mitosi ogni due villi.

Un interesse particolare hanno presentato le ghiandole che stanno nella sottomucosa del duodeno del coniglio. In questa regione si trovano due specie di ghiandole: ghiandole che corrispondono a quelle del Brunner, di aspetto chiaro, con nucleo piccolo, fortemente tingibile, spinto alla periferia, e ghiandole più scure con cellule a protoplasma granuloso, o, per dire preciso, a struttura irregolarmente concentrica, con nucleo chiaro, ovale o rotondo, che occupa il mezzo della cellula. Queste due specie di ghiandole sono frammiste così, che spesso pare che un acino dell'una ed uno dell'altra sorte vadano a confluire nello stesso dotto. Non ho però mai veduto un acino che fosse composto in parte da cellule chiare ed in parte da scure.

Schwalbe (2) ha descritto accuratamente le ghiandole scure e le ha considerate come *formazioni pancreatiche nel duodeno del coniglio*. Nei conigli rinutriti, tanto in quelli più vecchi quanto in quelli più giovani e nelle varie regioni del duodeno rinvenni di frequente cellule delle ghiandole scure in diverse fasi della scissione nucleare indiretta. Più spesso ne trovai nei conigli giovani ed in quelli che non avevano digiunato che sei giorni.

Le mie osservazioni convalidano l'opinione di Schwalbe, il quale ritiene quelle ghiandole per natura istologica analoghe al pancreas. Infatti la striatura irregolarmente concentrica del protoplasma fu da Bizzozero (3) trovata particolare delle cellule pancreatiche del coniglio, ed io, tanto su preparati fissati con alcool, quanto su quelli trattati con miscela di Flemming, ho visto sempre evidente la striatura nelle cellule scure delle ghiandole della sottomucosa duodenale del coniglio.

---

(1) *Arch. f. experimentelle Pathologie und Pharmak.*, vol. 22, pag. 320.

(2) *Archiv f. mikrosk. Anatomie, von Mat. Schulze*, vol. 8, fasc. I, 1872, pag. 92-97)

(3) *Archivio per le Scienze Mediche*, XI, pag. 230.

Inoltre, come vedremo più tardi, la neoformazione cellulare si svolge, in seguito alla rinutrizione, nel pancreas assai più attivamente che nel maggior numero degli altri organi. Anche in questo rapporto noi troviamo l'analogia con le ghiandole scure del duodeno mentre essa manca del tutto e con le ghiandole mucose e con le altre albuminose, e con le ghiandole altamente differenziate in generale.

Una sola volta ho visto un gomitolo in una cellula chiara, che faceva parte di un acino con elementi a protoplasma chiaro. Di un trovato così eccezionale non posso però tenere conto per le conclusioni.

Ileo. — In genere i rapporti sono qui analoghi a quelli trovati nel duodeno. Soltanto credo che sia più attiva che in quello la scissione delle cellule del parenchima dei villi. Vidi due e più mitosi nello stesso villo, e spesso in prossimità del vaso centrale. Alcune di esse erano dentro a cellule allungate ed avevano i due astri del diastro piuttosto distanti; le attribuii a cellule connettive. Una volta vidi dentro del vaso centrale ed in una cellula allungata un doppio astro con l'asse maggiore parallelo all'asse del vaso: esso apparteneva probabilmente ad un endotelio.

I follicoli delle placche di Peyer e di quella ghiandola che sta nella mucosa dell'ileo immediatamente prima della valvola ileo-cecale, appaiono più grossi che nell'animale morto d'inanizione. Le mitosi vi si trovano in numero maggiore e sono situate prevalentemente nella parte inferiore del follicolo, in quella che confina con la sottomucosa. Molto meno numerosi sono i fagociti ed i corpi tingibili, che abbondano nei follicoli intestinali del coniglio morto di fame.

Quanto alla grandezza delle figure cariocinetiche nei corpuscoli linfatici non posso porgere dei dati sicuri. Esse mi parvero un poco più grosse nell'animale rinutrito che non in quello morto d'inanizione. Alcune misurazioni fatte comparativamente sui diversi tipi delle diverse fasi cariocinetiche diedero cifre di assai poco superiori per le mitosi dell'animale rinutrito (grandezza media delle mitosi nel coniglio affamato 4,89 μ, nel rinutrito 5,12 μ).

Intestino crasso. — Mentre esaminando quest' organo di conigli morti d'inanizione avviene spesso di passare in rivista più di una sezione senza incontrare un solo nucleo dell'epitelio in mitosi, nei conigli rinutriti, fra parecchie centinaia di sezioni di 5-8 millim. di lunghezza non ne trovai una sola nella quale le cariocinesi dell'epitelio mancassero. Esse vi sono più o meno frequenti e variamente distribuite nei tubi ghiandolari a seconda che si esamina l'una o l'altra porzione del crasso.

Nel *colon ascendente* risiedono quasi esclusivamente in prossimità del colletto ghiandolare. Di 236 mitosi distribuite su otto sezioni di 6 millim. di lunghezza, 218 risiedevano nel terzo interno della ghiandola.

Nel retto invece esse predominano nel terzo interno e nel terzo esterno, sono assai più rare in quello medio. Di 814 figure cariocinetiche trovate su sezioni provenienti da diversi animali, 454 risiedevano nel terzo interno, 270 in quello esterno e 90 in quello medio.

Nel *colon trasverso*, o meglio, in quella porzione di crasso dove la mucosa cessa di essere bernoccoluta, la distribuzione delle mitosi era in generale simile a quella trovata nel retto. Soltanto nei preparati provenienti dal coniglio *B*, le mitosi erano più numerose (30-60 su ogni sezione di 7 millim. circa) e distribuite più uniformemente in tutto il tubo ghiandolare: se ne vedevano cioè abbastanza spesso anche nel terzo medio. L'aspetto di questi preparati era però assai diverso da quello delle porzioni corrispondenti di crasso degli altri conigli. I tubi ghiandolari apparivano meno grossi. La larghezza media di queste ghiandole verso la loro metà era di 42,64 μ, mentre quelle di un altro dei miei conigli era di 50,0 μ (le medie risultano da cinquanta misurazioni di ghiandole che si seguono e delle quali è visibile il diametro massimo). Nelle cellule mucipare era scarsa la sostanza che si colora in giallo aranciato con la saffranina; i nuclei non erano spinti alla periferia, ma avevano forma regolare ovale, erano muniti di un reticolo delicato e di 2 o 3 nucleoli. In conseguenza di questi

rapporti i nuclei appaiono uniformi e regolarmente disposti lungo la periferia esterna del tubulo ghiandolare, e la ghiandola tutta ricorda per il suo aspetto, la struttura del terzo interno delle ghiandole della prima parte del crasso. Fra gli epitelii del terzo interno delle ghiandole e fra quelli della superficie libera della mucosa si vedono abbastanza frequenti cellule caliciformi.

L'aspetto di questi preparati corrisponde a quello descritto da Bizzozero (1) per il retto del coniglio, quando sia stata stimolata con la pilocarpinizzazione una secrezione abbondante. Ed è probabile che nel caso presente sia pure da riferirsi l'alterazione descritta all'attività aumentata dell'organo. Diffatti, quando gli animali riprendono l'alimento dopo un lungo digiuno, avviene che essi talvolta vadano soggetti a profuse evacuazioni di feci molli. Nel coniglio *B* alle solite cause s'era aggiunta anche l'alimentazione quasi esclusiva di latte per i primi giorni, la quale aveva contribuito a mantenere l'aumento dell'attività intestinale.

Bizzozero non trovò aumento delle mitosi quando aveva stimolata la secrezione con la pilocarpina: nel caso presente forse che alla durata assai più lunga della ipersecrezione sia da riferirsi l'aumento della rigenerazione cellulare. In ogni modo io non credo che si debba riferire a fatti infiammatorii nè l'aspetto degli epitelii ghiandolari nè il numero maggiore delle mitosi, poichè non esisteva aumento delle cellule migranti, nè infiltrazione di leucociti nella mucosa.

L'epitelio di rivestimento della superficie libera della mucosa di tutto il crasso era privo di cellule in via di cariocinesi. Talvolta scoprii siffatte cellule in quell'imbuto che fa la mucosa nel degradare verso gli sbocchi delle ghiandole di Galeati.

Nello stroma della mucosa, specialmente nella parte più interna di essa, vidi qualche figura cariocinetica. Anche nello

---

(1) *Atti della R. Accademia delle Scienze di Torino*, vol. XXIV. — Adunanza del 2 Dicembre 1888.

stesso campo mi occorse di incontrarne 2-3. Queste figure sono di solito assai bene sviluppate, hanno gli astri del diastro piuttosto lontani: corrispondono a quelle che appartengono a cellule del connettivo.

Nelle tuniche muscolari dello stomaco e di tutto l'intestino non ho mai visto una cellula con nucleo in mitosi.

GHIANDOLE MUCIPARE.

Esaminai in tutti gli animali le ghiandole tubulari del palato e quelle della base della lingua. La ricerca della riproduzione cellulare ebbe risultato negativo. Questo conferma l'opinione che nella preparazione del muco gli elementi non vadano distrutti, e fa ritenere probabile che anche per la manutenzione dell'organismo durante il digiuno, le ghiandole mucose non sacrifichino un certo numero dei loro elementi.

GHIANDOLE ALBUMINOSE DELLA LINGUA.

In base alle ricerche fatte su assai numerose preparazioni allestite con diversi metodi, sono venuto a conchiudere che nell'animale rinutrito la rigenerazione degli elementi è qui altrettanto poco attiva, quanto nello stato fisiologico ad accrescimento compiuto. Una sola volta ho vista una figura di piastra equatoriale che apparteneva sicuramente ad una cellula delle ghiandole albuminose della base della lingua. Questo trovato può dirsi invero estremamente raro: e tale esso fu anche secondo Bizzozero e Vassale (1) nelle stesse ghiandole allo stato fisiologico.

---

(1) Loc. cit., pag. 227.

GHIANDOLE SALIVARI.

Ghiandola sotto-mascellare. — Qualunque sia il grado di funzionalità di questa ghiandola in animali allo stato fisiologico, essa non presenta fatti di rigenerazione delle cellule secernenti, nè degli epitelii dei dotti escretori. Nel coniglio assoggettato a lungo digiuno o lasciato perire di fame si trova che la produzione di elementi nuovi nella ghiandola sottomascellare è diminuita in un periodo della vita estrauterina in cui l'accrescimento è del resto ancora assai vivace. Nei conigli di 30 giorni di età morti per fame non mi riuscì di vedere neppure una cellula con nucleo in mitosi. Nell'animale adulto rinutrito invece ho trovato sempre delle mitosi nelle cellule delle vescicole ghiandolari. Alcune volte fu mestieri di perlustrare anche 20 o 30 sezioni per trovare una o due sicure forme cariocinetiche; altre volte invece su ogni sezione ne trovai una o due, e persino mi occorse di vederne più in un solo campo del microscopio (ob. 8 Kor. oc. comp. 4).

Questa diversa frequenza delle mitosi nei diversi animali sperimentati non è sicuramente da attribuirsi all' accrescimento della ghiandola ancora in corso, perchè mi accadde di trovare preparati più ricchi di figure cariocinetiche fra quelli che provenivano dai conigli di oltre un anno e mezzo d'età. Non voglio per questo asserire che la produzione di nuovi elementi fosse in questi animali più vivace che nei più giovani: chi si è occupato della rigenerazione degli elementi negli organi di animali adulti, sa che essa è spesso localizzata, e che si svolge intermittentemente, così che quello che una lunga ricerca non ha rivelato può dimostrarlo un preparato solo; voglio soltanto avere prevenuta una obiezione che avrebbe la più grande importanza per le conclusioni generali.

Nell'epitelio dei dotti escretori e nel congiuntivo di sostegno non vidi che eccezionalmente mitosi, anzi nel secondo non potrei con sicurezza dire di averne trovate.

Parotide. — Questa ghiandola nel coniglio adulto rinutrito si comporta come in condizioni fisiologiche. Per quanto io abbia ricercato su oltre un centinaio di sezioni colorate con tre diversi metodi (con l'ematossilina, con l'allume carmino e col liquido di Ehrlich secondo Bizzozero), non mi riuscì di scoprire neppure un nucleo in via di scissione indiretta. È notevole a questo proposito il fatto che, mentre nella ghiandola sottomascellare del coniglio l'accrescimento per via di cariocinesi si protrae anche per qualche mese nella vita estrauterina, nella parotide, pure in condizioni fisiologiche, esso cessa assai più presto (1). In seguito alla rinutrizione in quest'ultima ghiandola dell'adulto non vediamo quel risveglio dell'attività di riproduzione cellulare che ci mostra invece la ghiandola sottomascellare.

Pancreas. — Dai lavori che si riferiscono alla rigenerazione di elementi ghiandolari nel pancreas di animali adulti si rileva come sia esistita disparità dei risultati fino a tanto che non si è bene assicurato che gli animali presi ad esaminare avevano realmente compiuto il loro accrescimento. Bizzozero e Vassale (2), studiando su conigli di età precisamente conosciuta, hanno potuto stabilire che il pancreas adulto non contiene affatto od estremamente rare mitosi. Perchè la ricerca relativa al mio tema non sia complicata dalla questione del protratto accrescimento del pancreas del coniglio, io prenderò in considerazione soltanto i risultati ottenuti nei due animali di oltre un anno e mezzo d'età.

Sia che la rinutrizione sia incominciata dopo 6 come dopo 10 giorni di digiuno, la produzione di nuove cellule per scissione indiretta è in questa ghiandola abbondante.

Essa non è distribuita uniformemente in tutte le sezioni di una stessa regione, nè nelle diverse regioni dell'organo. Tutte le parti esaminate di tutti e due gli animali erano prov-

---

(1) Questi fatti mi vennero gentilmente comunicati dal Dott. I. Salvioli, che fra breve darà alla luce un lavoro in proposito.

(2) *Arch. per le Scienze Mediche*, vol. XI, n. 22.

viste più o meno di mitosi. In qualche preparato il loro numero era veramente cospicuo: ne contai fino a 9 in un solo campo del microscopio (ob. 8 Kor. oc. comp. 4).

Si vedono le forme delle principali fasi cariocinetiche, da quella del nucleo filamentoso fino a quella del doppio gomitolo. Le cellule con nucleo in mitosi sono più grandi, rotondeggianti a protoplasma chiaro.

Nei dotti escretori più ampi, tappezzati da epitelio cilindrico alto, vidi rare cellule epiteliali in via di scissione. In un dotto di circa 42 μ di diametro ne vidi in media una per preparato. Per alcune di esse posso escludere di averle scambiate con quelle di leucociti migranti, che si scorgono abbastanza frequenti: ho visto cioè lo stato filamentoso di grossi nuclei ovali all'interno dei nuclei in riposo e contenuti in cellule allungate. Per le altre forme cariocinetiche può riuscire assai difficile il dare un giudizio. Si scorgono strette in mezzo alla palizzata degli epitelii cilindrici, dei quali molti sono caliciformi, delle mitosi piuttosto piccole, orientate in direzione tangenziale al lume del dotto, od obliqua. Di queste alcune potrebbero appartenere a leucociti migranti.

Nelle isole di Lewachew non ho visto mai un nucleo in mitosi. Anche del resto nè il loro aspetto nè la loro frequenza mi parve diversa da quella che avevo trovato nell'animale morto di fame.

Se consideriamo il risultato ottenuto dobbiamo conchiudere che nel pancreas durante la rinutrizione si avvia un esteso processo di riproduzione di elementi, che non appartiene a nessuno degli stati funzionali dell'organo adulto normale. Il pancreas normale cresce per via di mitosi anche nella vita estrauterina, e tanto avanti in questa, che, per un certo tempo, si credette che la produzione di nuovi elementi appartenesse anche al pancreas adulto. Ad accrescimento compiuto i suoi elementi sono stabili. Nell'animale adulto rinutrito abbiamo invece un risveglio assai notevole dell'attività di neoformazione cellulare, risveglio che non siamo autorizzati a mettere in rapporto con una funzione esagerata dell'organo, perchè

l'esperienze di Bizzozero e Vassale (1) con la pilocarpinizzazione hanno dimostrato che una secrezione spinta al più alto grado non importa una maggiore frequenza di figure cariocinetiche. Non saremmo però in grado di dire se questo risveglio della neoproduzione cellulare risponda ad una vera rigenerazione di elementi perduti durante il tempo dell'astinenza. Potrebbe anche essere che il ripristinarsi di una vita alacre in tutto l'organismo sia accompagnato in qualche organo da fenomeni temporanei di accrescimento.

Per definire la questione bisognerebbe sapere se nell'atrofia da inanizione ha parte l'atrofia numerica, ciò che è ancora incerto.

FEGATO.

All'osservazione macroscopica quest'organo dopo qualche giorno di rinutrizione non presenta fatti notevoli. La sua grandezza ed il suo peso sono più o meno vicini al normale a seconda che è stato più o meno lungo il digiuno ed il periodo di rinutrizione. Qualche volta il parenchima aveva aspetto grigiastro come lo sogliono presentare i fegati ricchi di pigmento nero.

All'esame istologico si rilevò una serie di fatti che in parte si riferiscono strettamente al mio tema.

Su preparati di dilacerazione a fresco, o dopo una macerazione nel liquido di Müller diluito per metà con acqua, o nell'acido cromico all'uno per mille, si trova che le cellule epatiche sono chiare, hanno nuclei bene riconoscibili e spesso contengono granulazioni grosse e fini, pallide e qualche volta delle minute goccioline adipose.

La grandezza media di cento cellule epatiche misurate su un preparato di dilacerazione a fresco importava 28 μ.

Preparando delle sezioni sottili di frammenti di fegato gettati nell'alcool assoluto subito dopo la morte dell'animale, e colorandole con soluzione gommosa iodo iodurata, si vede

---

(1) *Arch. per le Scienze mediche*, vol. XI, pag. 229.

che in ogni cellula è contenuta, in forma di blocchi irregolari, una certa quantità di sostanza di colore rosso bruno, cioè di una sostanza che dà la reazione del glicogene. Sui preparati fissati ed induriti con alcool progressivamente più forte, colorati con picrocarmino e chiusi in glicerina, si vede fedelmente riprodotto il quadro negativo delle masse glicogeniche. Alla periferia delle cellule si vede un cercine irregolarmente granuloso o striato, tinto in giallo dall'acido picrico. Da questo cercine si spiccano dei filamenti più o meno grossi fra di loro anastomizzati che vanno ad unirsi in un piccolo cumulo di sostanza pure gialla intorno ai nuclei rossi. I contorni delle trabecole appaiono irregolarmente gozzuti per le granulazioni di varia grandezza che loro aderiscono. Gli spazii fra le trabecole sono trasparenti e senza colore. Questi elementi del fegato del coniglio rinutrito hanno l'aspetto che Haidenhain (1) descrisse per il fegato funzionante in genere, e corrispondono anche più esattamente al quadro che diede Lahousse (2) del fegato di coniglio esaminato più di 10 ore dopo il pasto. Qua e là si vedono delle cellule epatiche più piccole, più scure con contenuto di fini granuli quasi uniformi. Esse s'incontrano di rado isolate in mezzo agli elementi dell'aspetto sopra descritto. Risiedono più di frequente in vicinanza dei vasi interlobulari e stanno raccolte in piccoli gruppi o serie. Esse rappresentano delle isole di cellule non funzionanti, quali si incontrano anche nei fegati funzionanti normali.

Questi rapporti sono evidenti anche nei preparati tinti con ematossilina: ed anzi, dallo studio di questi risulta, che le cellule più scure granulose contengono con relativa frequenza dei nuclei in mitosi. Ma di ciò dobbiamo trattare più tardi.

Quanto alla grandezza delle cellule epatiche nel coniglio rinutrito feci delle osservazioni comparative con quella delle

---

(1) « Herrmanns Handbuch der Physiologie 1883 » : — Die Absonderung und die Aufsaugung.

(2) *Arch. de Biologie* d. Benecke et V. Beneden, t. VII, fasc. III, pag. 167-185.

cellule del fegato di un animale adulto normale, e di uno morto dopo 13 giorni di fame. Mi servii di sezioni sottili colorate con picrocarmino e conservate in glicerina. Degli elementi ho misurati il diametro massimo e quello minimo ad esso presso a poco perpendicolare: e ciò fu istituito su cinquanta cellule di ognuno dei tre fegati. La media fra il diametro massimo e quello minimo dà un diametro che corrisponde a quello di una sfera che tiene il mezzo fra la sfera circoscritta e la sfera inscritta ad ogni cellula. Questo diametro è quello che riferirò col nome di diametro medio, intendendo inoltre, che esso risponde alla media dei cinquanta diametri medii.

Diametro medio delle cellule epatiche del coniglio normale:					21,0	μ
»	»	»	»	» rinutrito:	20,40	μ
»	»	»	»	» morto di fame:	15,7	μ

Il volume delle cellule epatiche dopo pochi giorni di alimentazione è dunque assai vicino a quello normale. Il peso dell'organo ne era ancora invece notevolmente diverso. Il volume delle cellule epatiche di animali alimentati dopo un digiuno assai lungo non è dunque un indice fedele del grado di restituzione del peso dell'organo.

Questo fatto potrebbe mettersi, in parte, in rapporto con l'osservazione di Kahan (1) secondo il quale gli animali alimentati dopo un lungo digiuno quando vanno incontro ad un secondo digiuno diminuiscono assai più rapidamente di peso che non la prima volta. Egli ammette che la rialimentazione sostituisca provvisoriamente, in parte con acqua e grasso, i materiali albuminoidi più lenti a rigenerarsi. A proposito della disparità fra il volume medio delle cellule epatiche del coniglio rinutrito e il peso ancora esiguo dell'organo, si potrebbe forse anche invocare nna spiegazione analoga, senza escludere però che una certa diminuzione nel numero degli elementi abbia avuto luogo. Le mie esperienze (2) sugli organi dei

---

(1) *Petersburger medicinische Wochenschrift*, 1886, n. 30.

(2) Comunicazione fatta al 13° Congresso dell'Associazione Medica italiana. Padova, 1889.

piccioni fanno supporre che la scomparsa di un numero notevole di cellule epatiche non avvenga in generale in seguito all'inanizione acuta, però il reperto di forme cariocinetiche nel fegato del coniglio adulto rinutrito fanno credere che ciò possa avvenire almeno nell'organo di quest'ultimo animale.

Rapporti interessanti si trovano anche paragonando fra loro i nuclei delle cellule epatiche dei tre conigli.

Sia che si osservino preparati tinti col picrocarmino e conservati in glicerina, oppure chiusi in lacca Damar, o meglio, che si colorino delle sezioni col *metodo cromico* di Bizzozero e si spinga poco avanti la decolorazione, appare evidente che i nuclei del coniglio morto di fame sono più piccoli e più uniformi di quelli del coniglio rinutrito e del coniglio sano. Quelli del coniglio rinutrito poi sono spesso così grossi che superano quelli del coniglio normale.

Queste impressioni ricevute dall'esame dei miei preparati mi indussero ad istituire una serie di misure comparative sui nuclei epatici dei tre animali.

Per ottenere delle cifre medie attendibili, ad onta della straordinaria diversità di forma fra i nuclei di uno stesso preparato, ho preso in considerazione un numero cospicuo di nuclei (trecento per ogni fegato), ed esclusi completamente l'influenza della mia volontà nella scelta dei nuclei da misurare.

A questo fine, di ognuno dei tre fegati ho misurati 100 nuclei contenuti in un campo del microscopio, od in una porzione di questo, e 200 ne misurai avendo prima fissato il vetro porta oggetti all'apparecchio regolatore del Dott. Calliano (1). Spostando per mezzo di questo la sezione prima in un senso e poi in quello ad esso perpendicolare, e misurando ciascuna volta tutti i nuclei non troncati dal coltello, che cadevano dentro la scala del micrometro, fino a raggiungere il numero di 100, ho potuto prendere in considerazione in ogni preparato 200 nuclei disposti lungo due strade diritte e fra di loro

---

(1) *Archivio per le Scienze med.*, vol. VII, n. 10.

perpendicolari che percorrevano la massima parte della sezione. Sono convinto che queste cautele sono indispensabili quando si voglia escludere anche quella scelta inconscia alla quale ci guida l'appariscenza maggiore di certi elementi in confronto di altri.

Per allestire i preparati sui quali dovevo fare le misurazioni mi sono servito di fegati trattati nello stesso modo con alcool, poi colorati con picrocarmino, passati in alcool cloridrico, in alcool picrico, in olio di garofani, in essenza di trementina, e chiusi in damar. Tutti questi procedimenti vennero eseguiti per tutti e tre i fegati con gli stessi reagenti e spesso contemporaneamente.

Dalle misure eseguite risulta che:

il diametro medio di 300 nuclei epatici nel coniglio normale è di 7,42 μ
» » » » » morto di fame » 6,45 μ
» » » » » rinutrito (Con. *D*) » 7,88 μ

I resultati delle medie rispondono adunque senz'altro all'impressione che fanno i preparati a chi li esamini senza eseguire misure; percorrendo invece le tavole su cui stanno registrati i valori delle singole misure prese, si osservano due fatti:

1° che i nuclei del coniglio morto di fame sono quasi tutti più piccoli dei nuclei degli altri due;

2° Che i nuclei del coniglio normale sono per la maggior parte di grandezza assai simile a quella del coniglio rinutrito, e che la media più alta rispondente a quest'ultimo è da riferirsi alla relativa frequenza di nuclei assai grossi nelle sue cellule epatiche.

Sulle tavole dove sono registrati i valori dei nuclei di questo animale trovai che una dozzina di nuclei aveva un diametro fra gli 11 ed i 12 μ, mentre non ne vidi segnato neppure uno sulle tavole del coniglio normale. Oltre a ciò quando si scorrano parecchie sezioni dell'uno e dell'altro fegato e si ricerchino i nuclei di grandezza massima, si trova che dei nuclei persino di 13-14 μ esistono anche nei preparati del coniglio

normale, ma che in quelli del rinutrito ve ne sono alcuni persino di 17-18 μ, e che quelli di 14-15 μ sono meno rari che nel normale. Per cui si può dire che i valori massimi della grandezza dei nuclei epatici nel coniglio rinutrito sono superiori a quelli del coniglio normale, e che i più grossi nuclei del fegato di questo sono rappresentati meno raramente nel fegato del coniglio rinutrito.

Questi resultati dimostrano che in rapporto con l'alimentazione esistono delle oscillazioni nella grandezza dei nuclei nel fegato del coniglio, ed impongono una certa riserva nell'accettare l'opinione di Pfitzner il quale a proposito delle alterazioni dei nuclei dice: « der einfache Hunger übt auf den Zellen so gut wie kein Einfluss. » (1). Essi non contraddicono invece quanto ha trovato chimicamente Kossel (2), che cioè il contenuto di nucleina degli organi di animali digiunanti varia assai poco da quello dei sani. Ed anzi mi pare che le piccole variazioni devono essere messe in rapporto con la diminuzione dell'attività cariocinetica dei tessuti durante la fame piuttosto che con una diminuzione generale del volume dei nuclei a riposo. Il fatto stabilito da Kossel si lascia conciliare con quelli che io ho veduti quando si ammetta che nel nucleo in rapporto con l'alimentazione oscillino prevalentemente i materiali non costituiti di nucleina: che essi diminuiscano nella fame e crescano rapidamente durante la rinutrizione, esagerando anche oltre alla norma il volume di alcuni nuclei.

Sui preparati tinti con picrocarmino i nuclei assai grandi mostrano di contenere dei nucleoli grossi rotondeggianti od allungati (persino della grandezza di 6 μ).

Le cellule epatiche, che contengono siffatti nuclei, sono grandi ma non molto più di quelle che contengono nuclei più piccoli. Il numero dei nuclei contenuti nelle singole cellule varia nel coniglio rinutrito come nel normale; se ne ve-

---

(1) *Virchow's Arch.*, Bd. 103, pag. 284.
(2) *Zeitschrift für physiol. Chemie*, Bd. 7, pag. 7-21.

dono di quelle provviste di tre e più nuclei. Quando i nuclei di una cellula sono multipli, essi hanno spesso fra di loro grandezza diversa ed uno di essi può avere anche proporzioni enormi (14,3 μ misurava uno dei due nuclei di una cellula). Di solito però le cellule con nuclei giganti ne contengono uno solo. Le osservazioni relative ai nuclei giganti riescono più facili sui preparati chiusi in glicerina.

Se si trattano delle sezioni col metodo *cromico* di Bizzozero, o con la saffranina ed acido picrico, si vede che i nuclei giganti hanno perfettamente l'aspetto dei nuclei a riposo, e che nel loro interno sono chiari forse più degli altri nuclei. Essi non rappresentano certamente alcuno degli stadii classici della cariocinesi. Non so se in essi questa stia preparandosi, quello che posso dire si è che i nuclei più ricchi di cromatina e con struttura filamentosa che di certo io vidi, e che rappresentavano l'inizio della scissione nucleare indiretta, erano sempre più piccoli di quelli giganteschi su descritti, e che avevano forma rotondeggiante, mentre questi vescicolari erano più spesso ovali.

Resta in ogni modo stabilito da questa parte delle mie ricerche che la grandezza di certi nuclei può essere sperimentalmente modificata.

Il fatto che si riferisce più strettamente al mio tema e che ho potuto constatare nel fegato dei conigli rinutriti è quello della produzione di nuovi elementi ghiandolari.

In tutti e quattro gli animali studiati ho trovato delle cellule epatiche con nucleo in cariocinesi. Esse erano in numero vario, sempre però tale da non poterle dire *estremamente rare*, come le trovarono Bizzozero e Vassale (1) nell'organo allo stato fisiologico. Esse erano meno frequenti negli animali *A* e *C* che avevano digiunato meno a lungo: e fra questi due più rare nel coniglio *C*, più vecchio. Assai frequenti le vidi nel coniglio *B* di oltre sei mesi e che aveva digiunato 10 giorni (fino a 20 su una sezione quadrangolare di $1 \times {}^1/_2$

(1) Loc. cit., pag. 215.

cent. di superficie); un poco meno nel coniglio *D*, più vecchio (spesso 5 mitosi su una sezione).

Quanto alle figure cariocinetiche, posso dire che esse hanno i caratteri tipici. Nel coniglio *B* mi occorse, su qualche sezione, di vedere al posto del nucleo, nelle cellule epatiche, un reticolo di cromatina a grosse trabecole e strette maglie non circoscritto da membrana nucleare. Non si vedevano nucleoli. In queste cellule era aumentata la sostanza tingibile del nucleo, era scomparsa la membrana nucleare, e certo era avvenuto un movimento nella cromatina disposta a fitta rete: essa non aveva però assunta la forma che caratterizza le prime fasi della cariocinesi normale. Il reperto, come dissi, fu eccezionale perchè non appartenne che ad uno solo dei quattro animali, e non ho potuto rilevare fatti che definitivamente lo chiarissero. Ho voluto farne cenno però, per poter assicurare che di queste figure non ho tenuto conto nello stabilire la frequenza delle mitosi nel fegato del coniglio *B*. (Rappresenterebbero forse esse un processo di cariocinesi abortito?).

Nello stesso fegato le cellule epatiche erano ricche di pigmento bruno, o giallo verdiccio. Esse ne contenevano in certa copia anche quando il loro nucleo era in via di regolare scissione indiretta. Attorno alla figura cariocinetica esso lasciava uno spazio chiaro, oppure, se abbondante, si addossava alla stessa, lasciando perfettamente netto il fuso acromatico, così da renderlo vieppiù saliente. Vidi spesso del pigmento in prossimità dei punti polari.

Oltre alla divisione del nucleo, ho potuto persuadermi che avveniva anche la divisione della cellula: ho visto cioè lo strozzamento avanzato del protoplasma. Questo fatto ci rassicura che dopo la rinutrizione avviene una vera neoproduzione di elementi; e volli notarlo perchè, nei fegati da me studiati, erano frequenti le cellule con due fino a cinque nuclei, e si sarebbe potuto sospettare che la divisione del nucleo nell'organo adulto non fosse seguìta da quella della cellula.

Le cellule epatiche con nucleo in mitosi avevano l'aspetto proprio al fegato non funzionante, anche quando il tessuto

che le circondava aveva i caratteri del fegato funzionante. Esse contenevano un nucleo solo: quello in via di scissione, mentre il maggior numero delle cellule epatiche dei miei preparati contenevano più nuclei a riposo.

Figure a cifra 8 che accennassero alla divisione dei nuclei epatici per altra via da quella della cariocinesi non mi caddero mai sotto gli occhi.

La moltiplicazione cellulare non mi parve localizzata piuttosto alla superficie dell'organo che al suo interno. Ne vidi con frequenza maggiore in qualche regione, senza però che vi fossero dei veri focolai di neoformazione di elementi. Con predilezione vidi disposte le mitosi vicino ai vasi interlobulari in mezzo a serie o a gruppi di cellule con protoplasma uniformemente granuloso e dell'aspetto del fegato non funzionante, e delle quali ho fatto cenno più sopra.

Quando i miei preparati erano ricchi di pigmento (come quelli del coniglio *B*) le figure cariocinetiche si mostravano frequenti in vicinanza dei punti più fortemente pigmentati.

Il pigmento risiedeva entro a cellule fusiformi del congiuntivo interlobulare e nelle cellule stellate del tessuto di sostegno dentro all'acino, entro alle cellule epatiche stesse, o dentro ad elementi assai grossi più o meno regolarmente rotondi, senza caratteri speciali. Questo fatto mi fece sospettare, che durante il digiuno, o più probabilmente all'atto della rinutrizione, fosse avvenuto lo spargimento o la fuoruscita dai vasi di qualche globulo di sangue, e che il loro pigmento fosse stato assunto dalle cellule contrattili, dalle cellule di Kupfer e da quelle epatiche. Forse che in quei punti il maggior numero di mitosi trovate era da attribuirsi all'irritamento concomitante i fatti descritti, probabilmente di natura patologica. Questa riserva mi parve necessaria perchè restasse vieppiù stabilito che anche in regioni del fegato di aspetto perfettamente normale ed in mezzo ad un gran numero di elementi con nuclei a riposo si trovarono, in seguito alla rinutrizione, un certo numero di cellule epatiche in via di scissione cariocinetica.

RENE.

Nell'animale giovane, quando il rene è nel periodo dell'accrescimento più vivace, ho potuto constatare che esso si comporta in modo analogo al fegato, di fronte alla rinutrizione.

In quello, come in quest'organo, il numero dei nuclei in via di scissione sono notevolmente più abbondanti nell'animale rinutrito che non nel normale. Mentre però nel fegato del rinutrito si trovano traccie indubbie di una produzione abbastanza ricca di nuovi elementi ghiandolari, anche dopo la fine dell'accrescimento, nel rene in condizioni analoghe la si trova limitatissima. Ed invero posso dire di averne trovato i segni, soltanto nei reni dei due conigli meno vecchi *A* e *B*.

In sei sezioni di 3×4 millim. di sup. di una regione del rene del coniglio *A* vidi due gomitoli ed un doppio gomitolo. Da un'altra regione del coniglio *B* fra dieci sezioni vidi due mitosi. Nei numerosissimi preparati che ricavai da altre regioni di questi due reni non trovai nessuna mitosi.

Cosicchè, anche ponendo mente al fatto che, nello stato fisiologico, Bizzozero e Vassale (1) trovarono estremamente rare mitosi nel rene, io non mi credo autorizzato a mettere in rapporto con la rinutrizione le scissioni cariocinetiche vedute: e ricorderò soltanto che nei conigli anche più giovani di sei mesi, affamati lungamente e non rinutriti io non avevo mai veduto mitosi.

Le poche figure cariocinetiche che ho trovate appartenevano esclusivamente alla sostanza corticale.

Non ho potuto eseguire delle misurazioni esatte degli epitelii dei tubuli della sostanza corticale nè sui preparati di dilacerazione, nè su quelli di sezione. I confini fra cellula e cellula sono molto indeterminati e quindi riesce malsicura la loro delimitazione.

Ho paragonato, seguendo un metodo del tutto simile a quello

---

(1) Loc. cit., pag. 216.

descritto a proposito del fegato, la grandezza dei nuclei dei canalicoli contorti dei reni nel coniglio morto di fame, in quello rinutrito, ed in quello normale. Di ciascuno di essi servendomi dell'apparecchio Calliano ho misurati 200 nuclei.

Le medie che risultarono furono per i nuclei del:

Coniglio normale . . . 7,29 μ
» morto di fame 6,95 μ
» rinutrito . . 7,35 μ

Le differenze qui sono assai più piccole che nel fegato: esse sono però nello stesso senso. Relativamente più marcata è la differenza fra i nuclei del coniglio morto di fame e quelli degli altri due.

Percorrendo le tabelle sulle quali stanno registrati i valori rispondenti alle singole misurazioni, si rileva che, a differenza del fegato, non vi sono oscillazioni assai notevoli, fra i singoli nuclei del coniglio normale nè fra quelli del coniglio rinutrito. Si può dire che il valore medio è in tutti e tre i casi vicino a quello di ogni singola misurazione. Non ho poi mai incontrato nulla che rispondesse ai nuclei giganti del fegato dell'animale rinutrito. Non ho neppure visto nulla che accennasse ad una divisione nucleare diretta.

MILZA.

Dopo quattro o cinque giorni di rialimentazione dell'animale, la milza appare ancora meno turgida che nel normale. La sua capsula è ancora grinzosa, il peso è sicuramente più piccolo di quello normale. Il taglio trasverso si presenta però assai maggiore di quello della milza di un coniglio della stessa età morto di fame.

All'esame istologico si rileva che mentre in questa milza appaiono assai evidenti le trabecole e gli spazii venosi, ed i follicoli sono divisi relativamente da poca polpa, in quella del coniglio rinutrito la polpa è più abbondante, e di conseguenza, più ristretti gli spazii venosi e meno appariscente lo stroma.

Quanto all'aspetto microscopico già dopo 5 giorni di rinutrizione la milza è assai simile alla normale.

La produzione di nuovi elementi per cariocinesi è abbondante, e più che altrove nelle parti centrali del follicolo, dove il tessuto adenoide ha maglie più larghe. Anche nella polpa si vedono però delle mitosi bellissime e abbastanza frequenti.

GHIANDOLE LINFATICHE.

Le mie osservazioni si riferiscono quasi sempre alle ghiandole mesenteriche.

Il numero degli elementi linfatici, specialmente nei cordoni della sostanza midollare, è maggiore che non lo fosse nel coniglio affamato. Le vie linfatiche sono ancora relativamente povere di leucociti.

Tanto nella sostanza corticale quanto in quella midollare sono numerose le figure cariocinetiche. Esse sembrano anche più grosse che nell'animale morto per fame. È però difficile assai il dimostrare questa differenza con le misure. Non sempre si può essere sicuri, a proposito delle mitosi piccole dei leucociti di questi animali, di confrontare figure analoghe ed orientate egualmente nello spessore del preparato.

Ho tentato di farlo, prendendo in considerazione alcune figure scelte fra le piastre equatoriali che si mostravano di coltello, ed i doppi astri dell'uno e dell'altro animale, ed ho ottenuto per il coniglio morto di fame dei valori un poco inferiori a quelli che mi diede l'animale rinutrito. Le piastre equatoriali misuravano in media, pel primo caso 5,7 μ, pel secondo 5,99 μ, gli astri dei doppi astri pel primo 3,9 μ, per il secondo 4,25 μ.

Schulze (1) trovò che nelle larve di due specie di tritoni in conseguenza del digiuno, oltre a speciali deformazioni del nucleo, subentra la diminuzione della sostanza cromatica, però esclusivamente nei nuclei in riposo. Le mie ricerche ebbero

---

(1) « Sitzungsber. d. Würzb. physik. med. Gesellschaft. », 88, S. 140.

rapporto troppo lontano con queste perchè io possa contrapporvele: e del resto sono persuaso che solo uno studio espressamente a ciò diretto potrebbe darmi dei dati sicuri.

Di certo meno frequenti che negli animali morti per fame, ho veduto nei miei preparati i fagociti ed i corpi tingibili, e, se mi attengo alla descrizione che su questo proposito fece Flemming delle ghiandole linfatiche normali, mi conviene credere che essi sono nell'animale rinutrito più rari che in quelle.

ORGANI GENITALI

In questi organi, sia maschili che femminili, non ho visto fatti che accennassero a mutamenti importanti nella riproduzione delle cellule. Nell'ovario e nel testicolo i rapporti sono del tutto simili a quelli normali.

Nell'epitelio delle ghiandole uterine vidi rare forme cariocinetiche; anzi più rare che nell'utero di una coniglia morta di fame. Credo però questo fatto del tutto indipendente dall'alimentazione.

Sotto l'epitelio, in prossimità delle anse vascolari che si dirigono verso la superficie mucosa dell'utero, vidi qualche doppio astro, ad astri distanti, probabilmente appartenente al tessuto connettivo. Mitosi che appartenessero sicuramente alle fibre muscolari non ne ho mai incontrate.

GHIANDOLE LACRIMALE E HARDERIANA.

Come nel coniglio adulto normale, così pure in quello rinutrito non si trovano segni di riproduzione cellulare in queste ghiandole.

Nel congiuntivo di sostegno della ghiandola lacrimale del coniglio *B* ho trovato un nucleo a gomitolo dopo avere perlustrate 31 sezioni. Non ne ho trovate affatto nei preparati assai numerosi provenienti dagli altri animali che ho esaminati. Posso perciò ritenere quel reperto come una eccezione.

Nelle *ghiandole sebacee*, negli *epitelii di rivestimento della cute ed in quelli delle mucose* della lingua e del palato non ho visto fatti riferibili alla rinutrizione.

Nelle ghiandole sebacee si vedono abbastanza frequenti nuclei in via di scissione indiretta: essi risiedono, come nello stato fisiologico, e come nel tempo del digiuno, alla periferia degli acini. Negli strati profondi degli epitelii di rivestimento la proliferazione è attiva, però non saprei dire se essa è notevolmente più vivace che durante l'inanizione.

TESSUTO CONNETTIVO.

Per questa ricerca mi sono servito del tessuto cellulare sottoperitoneale, nel quale assai spesso si deposita del grasso. L'osservazione delle parti connettive degli organi studiati, mi avevano già offerti numerosi dati su diverse specie di questo tessuto.

I risultati ottenuti mi permisero di trascurare la ricerca del tessuto connettivo compatto, che normalmente è meno attivo e più stabile.

A proposito dei singoli organi trattati, ho accennato alla mancanza od alla rarità estrema di mitosi nei connettivi di sostegno.

Nel tessuto cellulare preperitoneale non ho trovato mai un nucleo in scissione indiretta. Le cellule adipose già dopo 4 giorni di rialimentazione erano rigonfie da grasso, ma anche di esse, nessuna aveva il nucleo in cariocinesi.

Anche questo tessuto, che per la sua funzione sta in rapporto stretto con i sistemi vascolare e linfatico, e che, per mezzo delle sue cellule stellate si può dire li completi, non pare abbia sagrificati gli elementi proprii durante il periodo della fame; e per lo meno è certo che, in un tempo in cui esso già è capace di cumulare grasso non dà il minimo segno di rigenerazione cellulare.

MUSCOLI.

Quanto alle *fibre muscolari liscie* ho detto trattando dei varii organi che ne contengono, che non ne ho mai vedute con nucleo in cariocinesi.

Per le *fibre muscolari striate* posso asserire altrettanto.

Le ricerche furono eseguite su sezioni trasverse o longitudinali dei muscoli. Fra i metodi di colorazione quello con liquido di Ehrlich secondo Bizzozero mi riuscì più utile. Per mezzo di esso i nuclei con il loro delicato reticolo risaltano, mentre è quasi scolorato tutto il resto.

Con relativa frequenza ho incontrate delle serie di 3 a 15 nuclei che risiedevano dentro la sostanza contrattile, e spesso erano fra di loro cosi vicini che si toccavano con le estremità, o si coprivano in parte, e parevano quindi incompletamente divisi. Non ho però mai potuto assicurarmi che questo fosse realmente; non ho cioè mai visto con sicurezza un nucleo strozzato.

Meno di frequente ho trovato delle figure affatto analoghe nel muscolo sternocleidomastoideo di un coniglio della stessa età in istato normale.

Volli farne cenno perchè Steudel a proposito della rigenerazione del m. quadricipite del coniglio in seguito a ferite, ad un certo periodo del processo, accenna alla presenza di catene di 12-14 nuclei provenienti dallo strozzamento dei nuclei preesistenti. Egli aggiunge che nessuno di essi ha aspetto filamentoso e che la cromatina si vede soltanto aumentata in forma di granuli. Più tardi soltanto (48 ore dopo la ferita) nei sacchi di cellule muscolari comparirebbero le figure cariocinetiche.

Io invero, benchè abbia esaminato un grande numero di sezioni specialmente longitudinali, di conigli che avevano goduto per 5 e per 6 giorni la rialimentazione, non ho incontrato nulla di quanto descrisse Steudel a proposito della rigenerazione dopo ferite, se si eccettuino le frequenti serie

dei nuclei muscolari. E poichè finora quel solo fatto non basta a concludere che fossero in corso dei processi di riproduzione delle fibre, io ritengo che il quadro descritto stia piuttosto in rapporto con l'atrofia dei muscoli ancora incompletamente riparata, che non con una rigenerazione incipiente.

In questa opinione sono confermato da recenti esperienze che ho fatte sui cani, e dalle quali risulta che non vi sono dati per ammettere come atrofia numerica l'atrofia muscolare da inanizione acuta (1).

Recentemente il D.r Zaborowski (2) ha trovato che in seguito alla iniezione di un liquido assai caldo si producono delle lesioni nei muscoli che vengono riparate mediante la rigenerazione di un certo numero di fibre. La neoformazione degli elementi avverrebbe secondo l'autore in parte per mezzo della scissione nucleare diretta.

Raccogliendo i risultati che diedero le riferite ricerche si può conchiudere che l'atrofia da inanizione acuta non viene di regola nè in generale riparata dalla produzione di elementi nuovi, nè per la via della scissione nucleare indiretta, nè per un'altra via dimostrabile con certezza. Mancano in generale i segni di una rigenerazione estesa delle cellule, che si possa mettere in rapporto con la rinutrizione.

Gli organi che non hanno compiuto ancora l'accrescimento risentono dalla alimentazione ripresa una forte spinta alla neoformazione cellulare. E così vediamo i fegati ed i reni dei conigli giovani rinutriti essere assai più ricchi di nuclei in via di scissione indiretta che non gli stessi organi di animali di età corrispondente in condizioni fisiologiche.

Ma anche in alcuni organi adulti noi vediamo seguire alla rinutrizione il risveglio dell'attività cariocinetica. Questi organi non sono però sempre quelli che durante il digiuno

---

(1) Comunicazione fatta al XIII Congresso della Associazione Medica Ital. a Padova, 1889.

(2) *Arch. für exp. Path.*, etc., Bd. XXV, 415.

hanno perduto di più del loro peso. Anzi notiamo molta indipendenza fra il grado di atrofia patito durante il digiuno e quello dell'attività di neoformazione cellulare in seguito alla rialimentazione.

Di fatti il tessuto adiposo, i muscoli volontari, che sacrificano nell'inanizione acuta una maggiore quantità dei loro materiali costituenti che non il pancreas, non dànno nessun segno di rigenerazione cellulare dopo la rialimentazione. Il pancreas, il fegato, la sottomascellare adulti invece ci dimostrano riacceso il processo di carocinesi che in condizioni fisiologiche sarebbe stato spento.

Se noi prendiamo in considerazione anche i risultati ottenuti nei conigli di oltre 6 mesi di età, vediamo che anche le ghiandole peptogastriche ed i reni contengono più o meno mitosi. Che nesso biologico esiste fra questi organi diversi?

Forse l'analogia delle loro funzioni? No di certo. La ghiandola sottomascellare e la parotide sono, fra tutti gli organi che ho studiati, quelli che, avuto riguardo alla loro funzione, stanno più vicini. Ebbene, nella parotide io non ho mai visto mitosi, mentre ne ho incontrate, e non assai rare, nella sottomascellare.

Forse la struttura morfologica?

Non pare. Il pancreas ed il fegato sono i più simili riguardo al grado di attività cariocinetica col quale rispondono alla rinutrizione e sono assai diversi quanto a funzione e struttura. La parotide, assai simile al pancreas, è, come dissi, priva di mitosi nel coniglio adulto rinutrito.

Forse la condizione topografica?

La sottomucosa del duodeno del coniglio ci mostra ghiandole pancreatiche fittamente commiste a ghiandole del Brunner. La loro situazione rispetto all' organismo si può dire equivalente, eppure, mentre si trovano delle mitosi nelle ghiandole pancreatiche del duodeno, esse mancano completamente in quelle del Brunner. — I tessuti connettivi che compenetrano gli organi sono privi di forme cariocinetiche anche quando ne abbondano gli elementi specifici.

Quello che è comune a tutti gli organi nei quali, per effetto della rinutrizione, ho trovato un risveglio della neoformazione cellulare, si è che in essi il processo cariocinetico dura anche in condizioni fisiologiche più o meno a lungo nella vita estrauterina.

Ed anzi abbiamo veduto come stia in rapporto diretto il grado di quel risveglio con la normale durata della neoproduzione cellulare per via di mitosi.

Se dunque vogliamo rispondere al quesito quale effetto porti la rialimentazione su conigli adulti sottoposti a lungo digiuno, per rispetto al processo di neoproduzione cellulare per cariocinesi, dovremo dire che esso lo risuscita in quegli organi nei quali è da minor tempo cessato.